Münster.1933.№87 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über den Einfluß von Kupfer- und Mangansalzen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von
Friedrich Schüller
(Zahnarzt)
aus Greven i. Westfalen

1933

Buchdruckerei und Verlag Theodor Cramer, Greven i. Westf.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über den Einfluß von Kupfer- und Mangansalzen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von
Friedrich Schüller
(Zahnarzt)
aus Greven i. Westfalen

1933

Buchdruckerei und Verlag Theodor Cramer, Greven i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. von Szily
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Über den Einfluß von Kupfer- und Mangansalzen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Die katalytische Wirkung von Kupfer- und Mangansalzen ist seit langem bekannt. Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, zu untersuchen, wie sich eine Reihe von gut bekannten Dehydrierungsvorgängen unter der Einwirkung dieser beiden Schwermetalle verhält.

Methodik.

Als Maß für die Größe der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe diente die bekannte Thunberg'sche Methylenblaumethode.

Untersucht wurden Kupfersulfat und Mangansulfat. Aus den Salzen wurden aequimolekulare Stammlösungen und aus ihnen die entsprechenden Verdünnungen hergestellt. Die in den einzelnen Versuchen zur Wirkung kommenden Konzentrationen der genannten Verbindungen sind in den Tabellen angeführt. Die Wirkungsstärken der beiden Metalle sind unmittelbar miteinander vergleichbar, da es sich bei den Versuchen um aequimolekulare Lösungen handelt.

Versuchsserie 1.

In Versuchsserie 1 wurde die Beeinflussung des Dehydrierungsvermögens von frischem Skelettmuskelgewebe ohne weiteren Zusatz von Brennstoffen geprüft. Bei dieser Anordnung ist die Summe aller Dehydrierungsvorgänge und ihre Beeinflussung der Untersuchung zugänglich. Man erhält so zunächst einen Einblick in die allgemeine Wirkungsrichtung der verwandten chemischen Stoffe.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. In der graphischen Darstellung sind der Übersicht halber alle Werte auf den Kontrollversuch = 100 umgerechnet. Die in der Kurve wiedergegebenen Zahlen sind Durchschnittszahlen aus den einzelnen Versuchsserien.

Die Versuchsergebnisse zeigen einheitlich, dass geringe Gaben der beiden Salze die Dehydrierungsvorgänge der Gewebe in geringem Masse beschleunigen, höhere sie hemmen. Der Kurvenverlauf für die beiden Reihen von Salzen ist im Wesentlichen gleich. Der Förderungseffekt bei schwachen Gaben ist nur gering, desgleichen die Hemmungswirkung bei grossen Gaben. Hier verhalten sich Mangan- und Kupfersalze verschieden, indem das Dehydrierungsvermögen des Gewebes durch Kupfersalze in Konzentration von 1.10^{-3} m bereits vollkommen verloren gegangen ist, bei Magansalzen dagegen noch deutlich sichtbar ist. Diese Hemmungswirkung bei hohen Gaben ist in der eiweissfällenden Wirkung der beiden Schwermetalle zu suchen. Kupfersalze wirken dabei energischer, sind also stärker wirkende Fermentgifte.

Versuchsserie 2.

Der wichtigste in grösserer Menge im zerschnittenen Gewebe enthaltene Brennstoff ist die Milchsäure.

In der folgenden Versuchsserie wurde in der üblichen Weise durch Zusatz von Laktat als Natriumlaktat die Dehydrierung der Milchsäure im Gewebe verfolgt. Das Dehydrierungsprodukt der Milchsäure im Gewebe ist die Brenztraubensäure.

Die Versuche mit Laktat (Tabelle 2) ergeben ein ganz anderes Wirkungsbild wie die Versuche ohne Zusatz von Brennstoffen. Hier verhalten sich die Kupfer- und Mangansalze verschieden. Die Kupfersalze beschleunigen in starken Verdünnungen von 1.10^{-10} m und 1.10^{-9} m die Dehydrierung der Milchsäure. Mangansalze dagegen hemmen bereits bei starken Verdünnungen. Bei höheren Konzentrationen der Kupfersalze wird die Dehydrierung der Milchsäure verzögert, bei den Mangansalzen gleichfalls zunehmend gehemmt. Der Indifferenzpunkt, d. h., die Konzentrationen, bei denen keine Einwirkung feststellbar ist, liegt für die Kupfersalze bei Konzentrationen von 1.10^{-7} m bis 1.10^{-5} m.

Versuchsserie 3.

Die folgende Versuchsserie ist an Muskulatur ausgeführt, der Glykogen zugesetzt wurde. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Darstellung ersichtbar.

Die Wirkungskurven der beiden Schwermetallsalze entsprechen sich vollkommen, sie ähneln denen mit frischem

Gewebe ohne Zusatz von Nährstoffen. Ein fördernder Einfluss auf die Methylenblauentfärbung ist jedoch in den von uns geprüften Konzentrationen nicht nachzuweisen. Gegenüber dem Kurvenverlauf bei Laktat findet sich bei den Kupfersalzen keine Aktivierung des Glykogenabbaues. Man kann daraus die Schlussfolgerung ziehen, dass beim Glykogenabbau die Dehydrierung nicht über die Milchsäurestufe geht.

Versuchsserie 4.

Für die Untersuchung des Glykoseabbaues zieht man am besten diejenigen Organe heran, die Glykose leicht abbauen. Es sind das alle Organe mit Ausnahme von Skelettmuskulatur und Leber.

In der folgenden Versuchsserie wurde zunächst der Einfluss auf den Glykoseabbau durch Hirngewebe geprüft. Bekanntlich verwertet Hirngewebe wie auch Lunge und Retina die Glykose ohne intermediäre Bildung von Phosphorsäureestern. Alle übrigen Gewebe von denen in den vorliegenden Versuchen Herzmuskel verwandt wurde, geben die Möglichkeit, den anderen Abbauweg der Glykose zu studieren, bei dem die Phosphorsäureesterbildung dem Glykoseabbau vorangeht. Die Versuchsserie 4, deren Ergebnisse in Tabelle 4 zusammengefasst sind, lässt das unterschiedliche Verhalten von Kupfer- und Mangansalzen auf die Hirnglykolyse deutlich erkennen.

Kupfer beschleunigt in allen angewandten Konzentrationen gleichmässig und gleich stark den Abbau der Glykose. Mangansalze hemmen im Gegensatz dazu bereits in stärksten Verdünnungen ebenfalls in geringer Stärke. Die Versuche zeigen weiterhin, dass der Glykoseabbau im Hirn gegen höhere Kupferkonzentrationen unempfindlich ist, im Gegensatz zu der zunehmenden Hemmungswirkung beim Laktat und Glykogenabbau.

Versuchsserie 5.

In den Versuchen der folgenden Versuchsserie wurde Herzmuskelgewebe benutzt. Die Versuche lassen erkennen, dass dieser Abbauweg der Glykose, bei dem die Bildung von Phosphorsäureestern obligat ist, sehr erheblich und in ganz anderer Weise durch die verwendeten Metalle beeinflusst wird. Der Unterschied der Giftempfindlichkeit der beiden Abbauwege der Glykose kommt am deutlichsten bei

der Kupferwirkung zum Ausdruck. Während in der vorigen Versuchsreihe am Hirngewebe durch Kupfersulfat lediglich eine geringfügige Förderungswirkung in allen Konzentrationen auftrat, ist am Herzgewebe schon in den stärksten Verdünnungen die Dehydrierung der Glykose gehemmt. Die Hemmungswirkung nimmt mit steigender Konzentration erheblich zu. Verhielten sich beim Hirngewebe die beiden untersuchten Metallverbindungen verschieden, so ist der Kurvenverlauf in den Versuchen mit Herzmuskel bei beiden Salzen im Ganzen der gleiche. Nur bei den höheren Konzentrationen zeigt das Kupfersulfat eine sehr erheblich stärkere Hemmungswirkung als das Mangan.

Versuchsserie 6.

Zu den Versuchen dieser Versuchsserie diente starkes wasserextrahiertes Muskelgewebe als Katalysator. Die Fermente, die den Abbau von Glyzerinphosphorsäure, Hexosediphosphorsäure und Bernsteinsäure bewerkstelligen, bleiben beim Auswaschen der Muskulatur wirksam. Da gleichzeitig beim Auswaschen die Nährstoffe aus den Geweben mit entfernt werden, so gibt der Zusatz dieser drei Stoffe die Möglichkeit, einzelne Fermentreaktionen in reinster Form zu studieren.

In den nächsten Versuchsserien wurde zunächst die Beeinflussung der Bernsteinsäuredehydrase durch die beiden Schwermetallsalze verfolgt. Die Versuchsergebnisse der Tabelle 6 lassen eine langsam zunehmende Verschlechterung der Wirksamkeit der Bernsteinsäuredehydrase erkennen. Ein Förderungseffekt lässt sich bei keiner der von uns verwandten Konzentration feststellen.

Versuchsserie 7.

Ein anderes Bild ergibt die nächste Versuchsserie. Die beiden Schwermetalle beschleunigen einheitlich bei den stärksten Verdünnungen von 1.10^{-10} m den Abbau des Hexosediphosphats. Das Optimum der Wirkung liegt für die beiden Metallsalze bei verschiedenen Konzentrationen, bei Kupfersulfat von 1.10^{-5} m bis 1.10^{-4} m, bei Mangansulfat bei 1.10^{-7} m bis 1.10^{-6} m. Bei Kupfersalzen setzt dann plötzlich bei Konzentrationen von 1.10^{-4} m eine starke Hemmung der Methylenblauentfärbung ein, während Mangansalze noch in Konzentrationen von 1.10^{-2} m einen beschleunigenden Einfluss ausüben. Auch hier zeigt sich deutlich die

stärkere Toxizität der Kupfersalze gegenüber den Magansalzen.

Versuchsserie 8.

Im Gegensatz zu der starken Einwirkung der Kupfer- und Mangansalze auf die Dehydrierung der Bernsteinsäure und Hexosediphosphorsäure wird die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure von Mnagansalzen in keiner Konzentration beeinflußt. Kupfersalze führen in starken Verdünnungen zu einer geringen Steigerung des Dehydrierungsvermögens von Glyzerinphosphat, in starken Konzentrationen tritt dann wieder eine starke Hemmungswirkung auf.

Zusammenfassung.

Kupfer- und Mangansalze wirken auf die untersuchten Fermentsysteme verschieden ein. Die Versuchsergebnisse im Einzelnen sind aus der Übersichtstabelle ersichtlich. Es sei hier hervorgehoben, dass Kupfersalze in schwacher Konzentration den Abbau der Milchsäure, der Glykose im Hirngewebe, der Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure beschleunigen, während Mangansalze nur den Abbau von Hexosediphosphat aktivieren, alle übrigen Fermentreaktionen aber hemmen.

Tabelle 1 (ohne Zusatz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	22	23	25	25	30	18	20	22
10^{-10} m	20	21	22	23	29	17	19	20
10^{-9} m	20	22	22	23	29	17	19	20
10^{-8} m	20	22	22	23	31	17	20	22
10^{-7} m	24	22	22	24	31	20	21	23
10^{-6} m	25	24	23	26	34	20	21	23
10^{-5} m	26	26	25	29	33	19	21	23
10^{-4} m	28	27	28	31	33	22	24	25
10^{-3} m					34	26	27	29
10^{-2} m					50	46	49	40

Organ: Unausgewaschener Skelettmuskel.

Versuchstier: Frosch.

Tabelle 2 (Laktat)

Entfärbungszeit in Minuten

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	40	44	25	15	25	26	28	30
10^{-10} m	33	35	24	14	31	32	31	34
10^{-9} m	32	34	24	14	30	33	34	36
10^{-8} m	39	46	25	15	30	33	34	36
10^{-7} m	39	46	25	16	29	33	34	36
10^{-6} m	39	48	25	16	30	35	35	38
10^{-5} m	48	49	30	21	31	37	39	41
10^{-4} m	48	—	32	23	35	40	41	46
10^{-3} m					37	41	41	47
10^{-2} m					41	44	47	51

Organ: Unausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 3 (Glykogen)

Entfärbungszeit in Minuten

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	27	26	30	32	24	25	31	28
10^{-10} m	29	29	28	31	24	25	31	28
10^{-9} m	29	29	29	31	24	25	31	28
10^{-8} m	29	29	29	31	27	25	31	28
10^{-7} m	30	32	30	33	27	25	31	28
10^{-6} m	30	32	31	33	27	25	31	28
10^{-5} m	30	32	31	33	27	25	31	28
10^{-4} m	35	38	36	37	30	31	28	32
10^{-3} m					32	34	40	38
10^{-2} m					51	53	59	50

Organ: Unausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 4 (Glykose + Hirn)

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	48	48	32	30	24	28	25	25
10^{-10} m	45	46	30	28	26	31	29	28
10^{-9} m	45	46	30	28	26	31	29	28
10^{-8} m	45	46	29	28	26	31	29	28
10^{-7} m	—	46	29	29	26	31	29	28
10^{-6} m	44	47	30	28	26	31	29	28
10^{-5} m	46	46	30	28	26	31	29	28
10^{-4} m	50	46	31	28	26	31	29	28
10^{-3} m					32	36	35	31
10^{-2} m					32	36	35	31

Organ: Hirngewebe

Versuchstier: Hund Kaninchen

Tabelle 5 (Glykose + Herz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	18	16	17	20	9	9	24	18
10^{-10} m	19	16	18	20	12	12	24	15
10^{-9} m	23	16	20	21	12	15	27	17
10^{-8} m	24	16	21	23	12	15	27	17
10^{-7} m	24	17	21	23	12	15	24	17
10^{-6} m	25	16	23	24	12	15	27	17
10^{-5} m	25	16	23	24	12	15	25	16
10^{-4} m	27	20	24	27	12	15	25	16
10^{-3} m					12	15	26	16
10^{-2} m					12	18	27	16

Organ: Herzmuskel.

Versuchstier: Hund. Rind.

Tabelle 6 (Bernsteinsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	27	37	25	31	55	25	43	40
10^{-10} m	30	41	28	35	55	25	43	40
10^{-9} m	29	38	28	34	55	33	43	40
10^{-8} m	28	38	28	34	55	40	43	40
10^{-7} m	28	39	28	34	57	43	47	43
10^{-6} m	30	41	31	37	57	47	47	43
10^{-5} m	32	43	34	41	59	49	48	45
10^{-4} m	34	46	38	48	62	52	54	50
10^{-3} m					62	56	57	53
10^{-2} m								

Organ: Ausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch

Tabelle 7 (Hexosediphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	27	34	30	30	26	22	22	27
10^{-10} m	24	30	27	28	26	21	22	25
10^{-9} m	27	29	27	28	28	21	20	25
10^{-8} m	24	29	27	28	21	18	19	23
10^{-7} m	25	29	27	28	20	18	19	23
10^{-6} m	18	22	20	22	—	18	19	23
10^{-5} m	18	22	20	22	22	18	19	23
10^{-4} m	31	38	34	31	22	18	19	23
10^{-3} m					22	19	20	23
10^{-2} m					26	20	23	24

Organ: Ausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch Kaninchen

Tabelle 8 (Glyzerinphosphorsäure)

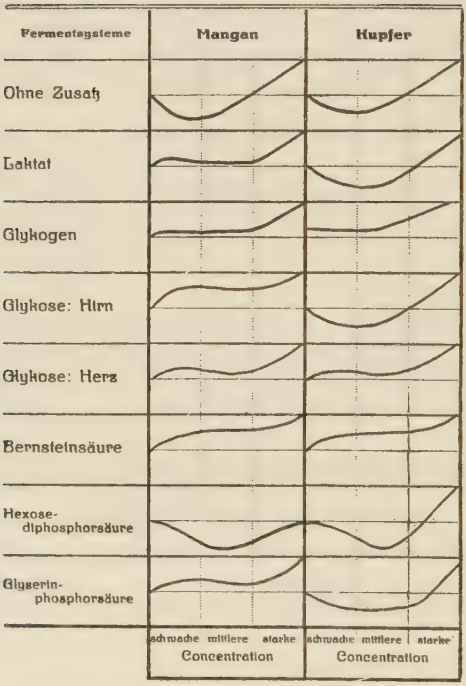
Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Kupfersulfat				Mangansulfat			
0	49	41	51	50	30	26	29	
10^{-10} m	48	39	47	48	32	29	30	
10^{-9} m	48	38	46	48	32	29	30	
10^{-8} m	49	40	41	42	30	27	29	
10^{-7} m	52	42	45	44	30	27	29	
10^{-6} m	52	42	45	44	31	29	30	
10^{-5} m	53	42	46	46	31	28	28	
10^{-4} m	58	46	56	50	30	28	28	
10^{-3} m					30	27	28	
10^{-2} m					32	30	31	

Organ: Ausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: Frosch Kaninchen

Übersichtstabelle.



Über der Nullinie: (Hemmung)
Unter der Nullinie: (Beschleunigung)

Lebenslauf.

Ich wurde am 10. Februar 1910 zu Greven in Westfalen geboren. Nach 4jährigem Besuch der Elementarschule kam ich auf die Rektoratschule zu Greven, wo ich bis zur Obertertia verblieb. Darauf besuchte ich das Gymnasium zu zu Rheine, woselbst ich Ostern 1929 die Reifeprüfung ablegte. Darauf studierte ich in Münster und Wien Zahnheilkunde. Im Herbst 1930 bestand ich in Münster die zahnärztliche Vorprüfung, wo ich auch im Dezember 1932 die zahnärztliche Approbation erlangte.